Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. C. KRAUSPE

THESIS HAMBURG 1966

"Der Effekt der Trasylol-Inhalation auf die Cortisolpneumonie der Ratte."

med. 596
PALO ALTO, CALIF.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Klaus Kadow

aus Hamburg

Hamburg 1966

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. C. KRAUSPE

"Der Effekt der Trasylol-Inhalation auf die Cortisolpneumonie der Ratte."

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Klaus Kadow
aus Hamburg

Hamburg 1966

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg am 17. 12. 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. med. H. BARTELHEIMER
Referent: Prof. Dr. med. G. PLIESS
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. C. KRAUSPE

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	3
Ergebnisse	7
Diskussion	1o
Zusammenfassung	13
Literaturverzeichnis	15
Danksagung	17
Lebenslauf	18

Bei Frühgeburten und wenig resistenten Säuglingen wird eine Form der interstitiellen Pneumonie beobachtet, die man als 'Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie' bezeichnet. Sie zeichnet sich durch Einlagerung einer großen Anzahl von Histiocyten und Plasmazellen in die Alveolarsepten aus. Diese erscheinen dadurch verdickt, während in den Alveolarlichtungen viele bläschenförmige Parasiten zu beobachten sind. Es handelt sich dabei um Pneumocystis carinii, einen einzelligen Mikroorganismus (PLIESS und SEIFERT). Die Erkrankung wird daher auch als Pneumocystis-Pneumonie bezeichnet. Die Besiedlung der Alveolen mit Pneumocystis ohne die Reaktion der Lungensepten heißt Pneumocystose. Die Pneumocystis-Pneumonie heilt, indem die Parasiten verklumpen, um dann von wuchernden Alveolarzellen abgeräumt zu werden. Da der Ausgang dieser Pneumonie in 4o% tödlich ist (HAMPERL), ist auch der Versuch einer Therapie von großem Interesse. Hier hat GOETZ klinisch und experimentell Bemühungen unternommen, konnte aber zu keinem überzeugenden Ergebnis gelangen.

Durch langdauernde, tägliche, intramusculäre Injektionsbehandlung mit Cortisol lassen sich pneumonische Veränderungen bei Jungratten erzeugen. In den ersten 3 Behandlungswochen treten unspezifische Befunde auf: Herdförmige Alveolarzellschwellung, Bronchopneumonien, Abscedierungen, Pilzherde und sogenannte Schaumzellen. Letztere sind Zellen, die mit Fetten und Lipoiden beladen sind. Sie entstehen durch Umwandlung von abgestoßenen Alveolarepithelien. Die Bezeichnung stammt daher, daß nach Paraffineinbettung die Fettstoffe extrahiert sind und somit eine feinschaumige Struktur des Cytoplasmas entsteht. Ungefähr von der 4. Behandlungswoche an zeigt sich ein spezifischer Lungenbefund: Die Besiedlung der Lungenalveolen mit den oben erwähnten Pneumocysten (Pneumocystose). Die Gesamtheit der unspezifischen und spezifischen Lungenbefunde wird als Cortisolpneumonie bezeichnet (PLIESS). Sehr charakteristisch für die Pneumocystis ist eine starke

histochemische Fermentaktivität an unspezifischer Esterase (SCHULTZE-JENA) bzw. Lipase (PLIESS u. SUHR).

Der Fermentgehalt der Pneumocysten gab Veranlassung zu prüfen, ob durch Inhalation eines Esterasehemmstoffes eine Fermenthemmung in den Pneumocysten erreicht werden kann. PLIESS, KETELS-HARKEN und SCHNIEBER benutzten dazu den organischen Phosphatester E 600 (Mintacol) und fanden, daß die Pneumocysten histochemisch Verlust der Esteraseaktivität zeigen und zugrunde gehen. BEDNER wiederholte den Versuch mit Anwendung eines echten Mintacol-Aerosols und konnte das Ergebnis bestätigen. Damit ergab sich die Frage, ob der Stoffwechsel der Pneumocysten auch durch die Inhalation anderer Fermenthemmstoffe zum Zusammenbruch gebracht werden kann.

Mit dieser Frage befaßt sich die vorliegende Arbeit. Wir berichten über die Veränderungen im Ablauf der Cortisolpneumonie der Jungratte, die durch Inhalation von Trasylol hervorgerufen werden. Trasylol ist ein in der Abdominalchirurgie bereits bekannter Fermenthemmstoff. Es ist ein Rinderparotisextrakt mit konstanter Aktivität (TRAUTSCHOLD und WERLE). Erprobt und erwiesen sind seine Hemmwirkungen gegen Trypsin und gegen das in der gleichen Drüse produzierte Hormon Kallikrein mit seiner blutdrucksenkenden Wirkung, so daß ein guter therapeutischer Effekt bei der akuten Pankreatitis beobachtet wird (DOERR;DEMLING).

Material und Methodik

Erzeugung der Cortisolpneumonie:

31 Jungratten mit dem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 43g erhielten täglich - ausschließlich sonntags - eine intramusculäre Injektion des Gemisches aus Cortisol (Hydrocortison HOECHST) und Supracillin. Die Dosierung des Supracillins betrug 10.000E/100g Körpergewicht. Cortisol erhielten die Tiere im Anfang in einer täglichen Dosierung von 2mg/100g Körpergewicht. Die Dosis wurde allmählich gesteigert bis auf 6mg/100g Körpergewicht.

Die Nahrung der Ratten bestand aus trockenem Mischbrot und Wasser ad libitum. An 2-3 Tagen der Woche erhielten die Ratten Milch.

Inhalationstechnik:

Die Konzentration des Trasylols betrug 5000K.I.-Einh./ml. (Die biologische Standardisierung dieses Kallikrein-Inaktivators ist folgende: 2 Kallikrein-Einheiten werden durch 1 Kallikrein-Inaktivator -Einheit (K.I.-Einh.) bei pH8, nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur zur Hälfte inaktiviert.) Ein geeignetes Lösungsmittel ist physiologische Kochsalzlösung.

Für die Vernebelung dieser Lösung benutzten wir die Aerolette von der Firma Drägerwerk-Lübeck. In diese eingebaut ist eine Plexiglasdüse, durch deren zwei Bohrungen, die jede 0,5mm Durchmesser haben, das Aerosol austritt. Die Leistung dieser Vorrichtung beträgt bei einfacher Wasserfüllung 12l/min. In unseren Versuchen betrug der durchschnittliche Verbrauch in der Zeit von 30 Minuten 6,9 ml Trasylol.

Die Plexiglastrommel, in welche das Aerosol durch die Düse gelangt, hat einen Rauminhalt von 100l und ist auf einer Messinghohlachse drehbar. Um die Ratten während des Versuches zu leichten Laufbewegungen zu zwingen, und sie somit zu kräftiger Inhalation anzuregen, wird die Trommel derweilen mit Hilfe eines Elektromotors gedreht. Die Luftmenge (12l/min)

reichte aus, um einer unerwünschten Erhöhung der CO_2-Konzentration entgegenzuarbeiten. So war es nicht notwendig, zusätzlich noch für Luftwechsel in der Trommel zu sorgen.

Versuchsablauf:

Spontan starben 18 Jungratten vom 27. bis zum 46. Tage nach Beginn der Cortisolbehandlung. Mit den Inhalationen begannen wir nach der 8. Versuchswoche. Insgesamt inhalierten 9 Ratten, während 4 weitere nur als Kontrollen dienten. Die Inhalationen wurden grundsätzlich nur einmal täglich 3o Minuten lang durchgeführt. Im Höchstfalle inhalierten ein Teil der Tiere viermal. Während dieser Zeit wurde das Gemisch aus Cortisol und Supracillin weiterhin appliziert. Ich verweise an dieser Stelle auf Tab. 2, aus der neben den Tiernummern erstens die Anzahl der Inhalationen hervorgeht, zweitens die Größe des Zeitintervalls zwischen Inhalation und Tötung und drittens genau abgestufte Pneumocystosebefunde.

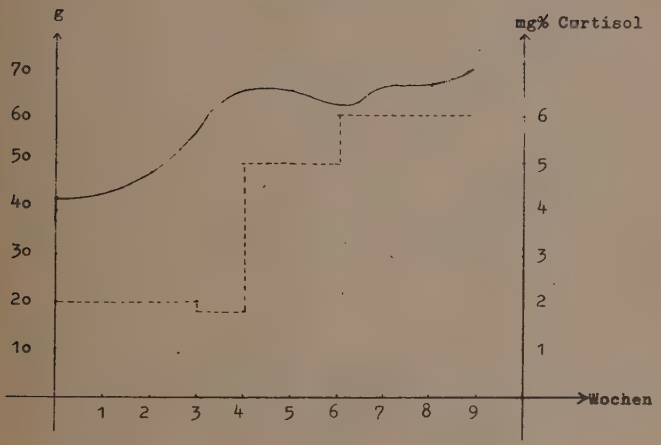
Kontrollversuch:

9 Jungratten, im Gewicht von ca. 8og, inhalierten Trasylol 3o Minuten lang in der gleichen Weise wie die Tiere mit Cortisolpneumonie. Davon inhalierten 2 Ratten einmal, je 3 Ratten zwei- und dreimal, 1 Ratte viermal, jeweils im Abstand von 24 Stunden. Je 1 Tier mit zwei- und dreimaliger Inhalation wurde nach einem Zeitintervall von 24 Stunden getötet, die übrigen Kontrolltiere zwei Stunden nach der Inhalation.

Histologisch-histochemische Untersuchungen:

Die Ratten wurden in tiefer Chloroformnarkose getötet. An Kryostatschnitten prüften wir Lungenstücke auf eventuelle histochemische Aktivität an unspezifischer Esterase (Substrat: -Naphthyl-Acetat). Andere Teile der Lungen fixierten wir in neutralem, 1o%igem Formalin, und betteten sie dann in Paraffin ein. An Schnitten wurden die nachstehenden Färbungen angefertigt: Hämatoxylin-Eosin, Mcmanus, Gram, Gridley.

Tab. 1



Abhängigkeit zw. Gewicht u. Cortisolgaben

————Gewichtskurve

--------Cortisolkurve

Tab. 2

Tier Nr.:	Anzahl d. Inhalat.	Stundenzeitintervall zw. Inh. u. Tötung	Pneumocystosebefund: neg.	gering positiv	deutlich positiv	mittelgr. positiv	stark positiv
162	1	2			+		
405	1	2			+		
406	2	2		+			
407	2	2			+		
161	3	2				+	
173	3	2					+
412	4	2					+
159	4	24					+
172	4	24					+
153	-	Tötung wie Nr. 172				+	
154	-	"			+		
166	-	"					+
408	-	"			+		

Ergebnisse

Die Cortisolpneumonie:

Das Allgemeinverhalten der cortisolbehandelten Tiere:

Durch die Cortisolinjektionen wird das Wachstum der Tiere stark verlangsamt. Sie bleiben in ihrer Größe nicht behandelten Tieren gegenüber weit zurück. Bei hohen Cortisolgaben erreicht man sogar Gewichtsverlust (siehe Tab. 1). Die Verträglichkeitsgrenze liegt nach unseren Untersuchungen bei über 6mg/1oog Körpergewicht. Weitere sichtbare Veränderungen der Tiere sind folgende: Zunächst sind es dünnschleimige Faeces, die auffallen, dann eine verminderte Freßlust und ein Rückgang der Mobilität der Tiere. Von der 2. bis 3. Woche an bemerkt man verschmutztes, struppiges und teilweise gelichtetes Fell. Zu Beginn der 5. Woche zeigen die meisten Tiere bereits Ohr- und Schwanzräude als äußeres Signum eines stärker werdenden Resistenzverlustes. Praemortal erscheinen sie fast bewegungslos und zeigen einen stark aufgedunsenen Leib.

Histologischer Lungenbefund:

Bei den 18 spontan gestorbenen Ratten zeigten sich folgende unspezifischen Befunde: Neben multiplen, ausgedehnten Bronchopneumonien, findet man herdförmige Schwellung der Alveolarepithelien, stellenweise eitrige Bronchitis, Pilzherde und die oben bereits erwähnten Schaumzellen. Das viscerale Pleurablatt läßt in den pneumonischen Herden fibrinöse bis eitrige Pleuritis erkennen.

Mit Hilfe der PAS-Färbung ist es am leichtesten möglich, die Besiedlung der Lungenalveolen mit Pneumocystis carinii, also die Pneumocystose, deutlich zu machen. Diese fanden wir bei 61% der 18 spontan verstorbenen Ratten an. Aber auch in der Färbung nach Gridley zeigten sich Pneumocysten. Der Befund geht von geringgradigem, herdförmigem, tapezierendem bis zu

vereinzeltem lumenfüllenden Befall. Die 4 Ratten, die als Kontrollen während der Inhalationsperiode mitliefen und zugleich mit den letzten inhalierenden Tieren getötet wurden, zeigten alle ausgedehnte Schaumzellherde. In diesen Herden ließ sich der Untergang einzelner aber auch zahlreicher Schaumzellen beobachten. Zwei dieser Ratten hatten zusätzlich massive Bronchopneumonien und eitrige Bronchitis. Eine Ratte zeigte nur vereinzelt kleine bronchopneumonische Veränderungen. Bei allen 4 Ratten hingegen war der Pneumocystosebefund herdförmig, tapezierend, positiv mit Auftreten deutlich positiver Gridleycysten (dickwandige Cysten). Über den Grad dieses Befundes gibt die Tab. 2 Aufschluß, auf der auch diese 4 Ratten mit vermerkt sind.

Die histologischen Lungenbefunde bei den inhalierenden Ratten stellen sich zunächst einmal in unspezifischen Veränderungen dar: Einmal sind es Bronchopneumonien, die in 55% sehr ausgedehnt und massiv waren, und dann häufig herdförmige Ödemisierung der Alveolen oder aber Überblähung der Alveolarlumina. Bei allen Tieren bestand eine herdförmige Schwellung der Alveolarepithelien. Die beiden Tiere mit viermaliger Inhalation zeigten mehr oder weniger mit Detritusmassen verstopfte Bronchiallumina. In diesen wiederum fanden sich längliche Kristallücken, die offenbar Fettsäurenadeln entsprechen.

Der Pneumocystosebefund bei den inhalierenden Ratten geht von herdförmigem, tapezierendem Befall bis zu lumenfüllenden Herden. Die Gridleycysten liegen oft wandständig, disseminiert und sind unterschiedlich stark gefärbt. Am stärksten färben sie sich bei den viermal inhaliert habenden Tieren, bei denen ihre Zahl auch vergrößert ist (siehe Tab. 2). Bei den weniger oft inhalierenden Ratten färben sich die Cysten nur mit PAS positiv und sind auch deutlich dünnwandiger. Im Vergleich zu den 11 von 18 (=61%) spontan verstorbenen Ratten, bei denen wir auch einen positiven Pneumocys-

tosebefund erheben konnten, ist die Besiedlung mit Pneumocystis carinii hier bei den inhalierenden Ratten bei weitem stärker ausgeprägt. Bei jenen waren mit einer Ausnahme nur geringe Befunde zu beobachten.

Die Kryostatschnitte, die auf Aktivität an unspezifischer Esterase untersucht wurden, zeigen bei den unbehandelten Kontrollratten keine Hemmwirkung des Trasylols auf die histochemisch nachweisbare Esteraseaktivität des Bronchialepithels an den kleinen und großen Bronchien. Auch die normalerweise sehr geringe Esteraseaktivität einzelner Alveolarepithelien in den Zwickeln der Lungenalveolen wird durch die Inhalation von Trasylol nicht gehemmt. Es besteht aber der Eindruck, daß bei den Kontrollratten, die mehrmals inhalierten, eine geringe bis deutliche Verstärkung der histochemischen Esteraseaktivität am Bronchial- und Alveolarepithel vorliegt.

Aber auch bei den Ratten mit Cortisolpneumonie zeigte die Trasylol-Inhalation keinen hemmenden Einfluß auf die Esteraseaktivität am Bronchial- und Alveolarepithel und an den Pneumocysten. Es bestätigen sich aber die Befunde von PLIESS, KETELS-HARKEN und SCHNIEBER, daß bei der Cortisolpneumonie eine beträchtliche Verstärkung der Esteraseaktivität an den Alveolarepithelien vorhanden ist und daß mehr Alveolarepithelien als normal deutlich Esterase-positiv sind. Auch die Pneumocysten in den Alveolen zeigen sich in den Kryostatschnitten deutlich Esterase-positiv.Das Trasylol wirkt in keinem der Fälle hemmend auf die Esterase!

Diskussion

Nachdem die Cortisolbehandlung drei Wochen lang durchgeführt worden war, zeigten sich bereits die ersten Symptome eines beginnenden Resistenzverlustes der Ratten. Ihr Fell wurde struppiger, unsauberer und es setzten Ohr- und Schwanzräude ein, die später beträchtliche Ausmaße annehmen sollten. Das Wachstum verzögerte sich ungemein (siehe die geringen Gewichtszunahmen in Tab. 1), da erstens das Cortisol eine hemmende Wirkung auf wachsendes Gewebe ausübt und zweitens die Freßlust der Tiere stark nachließ. Viele Ratten brachten es nur auf 25-3o% des Gewichtes, das sie normalerweise gehabt hätten, wären sie unbehandelt geblieben.

Auf Thymus, Nebennieren und Milz entfaltet das Cortikol noch ganz besondere Hemmwirkungen. Diese Organe waren bei den spontan verstorbenen und getöteten Ratten unserer Versuchsreihe noch beträchtlich viel kleiner als die Organe jüngerer, aber eben gleich schwerer, unbehandelter Ratten.

Die Lungenbefunde, sowohl die unspezifischen als auch die spezifischen, die bereits einleitend ausführlich beschrieben wurden, entsprechen den typischen Ergebnissen anderer Untersuchungen. In einem ausnehmend hohen Prozentsatz, nämlich bei 77% aller in den Versuch genommenen Ratten, ließ sich positive Pneumocystose, also die Besiedlung mit Pneumocystis, nachweisen. Das wiederum zeigt, wie stark sich die Verminderung der Resistenz ausgewirkt hat, infolge höchster, gerade noch verträglicher Cortisolgaben. Aber auch schon an den allgemeinen Befunden läßt sich letzteres leicht ablesen.

Von einer hemmenden Wirkung des Trasylols auf die Esteraseaktivität kann nach unseren Untersuchungen nicht die Rede sein. Die große Bedeutung dieses Stoffes liegt weiterhin in seiner inaktivierenden Eigenschaft auf das Pankreashormon Kallikrein. Es ist aber gleichzeitig in der Lage, die

proteolytische Aktivität von kristallisiertem Trypsin zu hemmen bzw. aufzuheben. Es soll dem Trasylol aber auch eine schwache Esterasehemmung zukommen (TRAUTSCHOLD und WERLE). Unsere Vorstellungen waren dahingehend, daß wir glaubten, dem Stoffwechsel der Pneumocysten genüge möglicherweise schon eine schwache oder gar sehr schwache Esterasehemmung, um ihn zum Zusammenbruch zu bringen und damit die Pneumocysten zu vernichten. Auch bestand theoretisch die Möglichkeit, daß bei den Pneumocysten eine Protease im Stoffwechsel eine Rolle spielt, die man mit Trasylol hätte hemmen können.

Unsere Befunde zeigen aber, daß die Pneumocysten durch das Trasylol nicht geschädigt werden; auch wird die Esteraseaktivität der Pneumocysten nicht negativ. Es kommt im Gegenteil zu einer Zunahme der Pneumocystose unter der Inhalationsbehandlung. Diese steht offenbar im Zusammenhang mit den übrigen Veränderungen, die bei den inhalierenden Tieren in den Alveolen auftreten.

Diese Alveolarveränderungen bestehen vor allem in der Ausbildung sehr zahlreicher Schaumzellherde. Die Anzahl und Ausdehnung der Schaumzellherde ist bei den inhalierenden Tieren meist deutlich größer als bei den nicht inhalierenden Tieren mit Cortisolpneumonie. In den Schaumzellherden ist eine starke Tendenz zum Zerfall der Zellen auffällig. Daneben finden sich aber auch immer wieder neue und offenbar in Entstehung begriffene Schaumzellen. Man hat den Eindruck, daß durch die Inhalationsbehandlung mit Trasylol einerseits der Stoffwechsel der ausgebildeten Schaumzelle zum Zusammenbruch kommt und damit ein Zellzerfall ausgelöst wird. Andererseits entstehen offenbar in den Intervallen von 24 Stunden zwischen den einzelnen Inhalationen neue Schaumzellen. Nach PLIESS ist die Ausbildung der Schaumzellherde ein wesentlicher Faktor, der die latente Infektion der Rattenlunge mit Pneumocystis carinii propagiert, so daß zunächst eine tapezierende und dann eine das lumenfüllende Pneumocystose

entsteht. Wir möchten annehmen, daß die Verstärkung der Pneumocystose während der Inhalationsbehandlung mit Trasylol dadurch bedingt ist, daß unter der Behandlung ständig neue Schaumzellen entstehen und bei ihrem Zerfall während bzw. nach der Inhalation die Ausbreitung der Pneumocysten in der Rattenlunge begünstigen.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Befunden der Arbeit von PLIESS, KETELS-HARKEN und SCHNIEBER sowie mit der Arbeit von BEDNER, kommt man zu dem Schluß, daß Trasylol genau die entgegengesetzte Wirkung der des Mintacols aufweist. Die Mintacolinhalation hat einen hemmenden Effekt auf die experimentelle Rattenpneumocystose, Trasylol hingegen begünstigt sie nach unseren bisherigen Untersuchungen.

Das Versuchsergebnis entspricht also nicht den Erwartungen, mit denen der Versuch unternommen wurde. Ein therapeutischer Effekt des Trasylols ergibt sich nicht. Der Wert der Ergebnisse liegt mehr auf methodischem Sektor: Es könnte sein, daß mit der Trasylolinhalation eine Methode gefunden wurde, mit der die experimentelle Erzeugung der Pneumocystose bei der Jungratte deutlich begünstigt werden kann. Dieser Effekt würde für Untersuchungen, die sich mit der Struktur und Cytochemie der Pneumocysten befassen, von großem Nutzen sein.

Zusammenfassung

31 Jungratten mit dem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 43g wurden in den Versuch genommen. Täglich erhielten sie ein Gemisch aus Cortisol und Supracillin intramuscular. Die Dosierung des Cortisols betrug im Anfang 2mg/100g Körpergewicht. Sie wurde im Laufe des Versuches bis auf 6mg/100g Körpergewicht gesteigert. Die Dosierung des Supracillins blieb konstant 10.000E/100g Körpergewicht. Bis zum 46. Versuchstage starben 18 Ratten spontan. Von den übrigen 13 wurden 4 als Kontrollen benutzt bis zum Versuchsende. 9 Ratten inhalierten Trasylol in der Konzentration von 5000 K.I.-Einh. pro Milliliter einmal täglich 30 Minuten lang in Abständen von 24 Stunden ein- bis viermal. Die Tötung der inhalierenden Ratten geschah meist zwei Stunden nach der Inhalation, bei zwei Ratten 24 Stunden nach der letzten Inhalation.

Bei den spontan gestorbenen und den getöteten Ratten wurden die Lungen histologisch untersucht und Kryostatschnitte angefertigt zum histochemischen Nachweis unspezifischer Esterase.

Die Befunde zeigen zahlreiche, unspezifische Lungenveränderungen: Bronchopneumonien, eitrige Bronchitis und Pilzherde. 77% aller in den Versuch genommenen Ratten wiesen Pneumocystose auf. Bei den 13 Ratten, die die Inhalationsperiode nach dem 56. Tage überlebten, ließ sich in 100% die Besiedlung der Lungenalveolen mit Pneumocystis carinii nachweisen.

Die Inhalation von Trasylol hat keinen hemmenden Einfluß auf die Esteraseaktivität des Alveolar- und Bronchialepithels und der Pneumocysten. Die Lebensdauer der sogenannten Schaumzellen wird wahrscheinlich verkürzt und der Zellzerfall beschleunigt. In den Intervallen zwischen den einzelnen Inhalationen bilden sich offenbar neue Schaumzellen aus. Mit der Neubildung und dem Zerfall der Schaumzellen steht sehr wahrscheinlich der Befund in Zusammenhang, daß sich während der

Inhalationsperiode der Pneumocystosebefall der Lungenalveolen gradmäßig in deutlicher bis beträchtlicher Weise verstärkt im Vergleich zu den nicht inhalierenden 4 Ratten mit Cortisolpneumonie.

Das Ergebnis unseres Versuches könnte in methodischer Hinsicht bei der Erzeugung der experimentellen Rattenpneumocystose von Bedeutung sein.

Literaturverzeichnis

BEDNER, M.: Der Effekt der Mintacol-Inhalation auf die Cortisolpneumonie der Ratte. Inaugural-Dissertation, Hamburg (1964).

DEMLING, L.: Die Therapie der akuten Pankreatitis. Therapie der Gegenwart, 1oo, 194 (1961).

DÖRR, W.: Pankreatitis. Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Arch. klin. Chir. 292, 552 (1959).

GÖTZ, O.: Die Ätiologie der interstitiellen sogenannten plasmazellulären Pneumonie des jungen Säuglings. Beitr. Arch. Kinderheilk. 41. Heft Enke: Stuttgart (1960).

HAMPERL, H.: Die pathologische Anatomie der interstitiellen Pneumonie. Mschr. Kinderheilk. 1o8, 132, (1960).

PLIESS, G.: Die Problematik der Pneumocystis carinii und der Pneumocystosen bei Mensch und Tier. In: Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963, 1o8.

PLIESS, G., KETELS-HARKEN, H., SCHNIEBER, K.: Der Einfluß intravitaler Esterasehemmung auf die Cortisolpneumonie der Ratte. Virchows Arch. path. Anat. 337, 279-29o, (1963).

PLIESS, G., SEIFERT, K.: Beitrag zum Entwicklungscyclus von Pneumocystis carinii auf vergleichend elektronenoptischer und cytochemischer Basis. Beitr. path. Anat. 123, 412, (1960).

PLIESS, G., SUHR, A.: Histochemische Befunde an der Rattenlunge nach Cortisonmedikation.
Beitr. path. Anat. 121, 406, (1959).

SCHULTZE-JENA, B.S.: Histochemische Untersuchungen zur interstitiellen Pneumonie.
Mschr. Kinderheilk. 108, 156, (1960).

TRAUTSCHOLD, I., WERLE, E.: Spektrophotometrische Bestimmung des Kallikreins und seiner Inaktivatoren.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 325, 48, (1961).

WELLER, R.: Zur Erzeugung von Pneumocysten im Tierversuch.
Z. Kinderheilk. 76, 366, (1955).

Danksagung

Herrn Prof. Dr.med. Dr.med. h.c. CARL KRAUSPE, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Institut.

Herrn Prof. Dr.med. GÜNTHER PLIESS, Oberarzt am Pathologischen Institut der Universität Hamburg, danke ich für die Überlassung des Themas, für die Beratung während der Experimente und für die Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr.med. GEORG FODOR, wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg, danke ich für die Überflassung von Unterlagen für die Inhalationsmethodik.

Die histologischen Präparate wurden von der med.-techn. Assistentin Frl. MONIKA DIECKMANN im Pathologischen Institut der Universität Hamburg angefertigt.

Folgenden Firmen danke ich für die freundliche Überlassung der verwendeten Medikamente:
HOECHST AG für Hydrocortison,
CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH für Supracillin,
BAYER AG für Trasylol.

Lebenslauf

Ich, Klaus Kadow, wurde am 14. Mai 1939 als Sohn des Prokuristen Willy Kadow und seiner Ehefrau Anne-Liese Kadow, geb. Ehlers, in Hamburg geboren. Von 1945 bis 1951 besuchte ich die Volksschule "Am Röbbek" in Hamburg-Gr. Flottbek, in der ich im Jahre 1951 die Auslesеprüfung für die Oberschule bestand. Von 1951 bis 1959 besuchte ich das "Wissenschaftliche Gymnasium für Jungen, Christianeum" in Hamburg-Othmarschen, wo ich Ostern 1959 mein Abiturzeugnis erhielt. In der Zeit von 1959 bis zum Winter 1961/62 studierte ich Zahnmedizin an der Universität Hamburg, wo ich nach dem SS 1961 das Physikum bestand. SS 1962 und WS 1962/63 studierte ich weiter an der Universität Freiburg, um dann bis 1964 wieder nach Hamburg zurückzugehen, wo ich mein Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Foto - Druck
Chemoprint OHG
Gießen